

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-053617

(43)Date of publication of application : 22.02.2000

(51)Int.Cl.

C07C205/57
C07B 63/02
C07C201/16
C07C227/40
C07C227/42
C07C229/54
C07C229/56
C07D213/80
C07D213/803

(21)Application number : 10-225681

(71)Applicant : TAMA KAGAKU KOGYO KK

(22)Date of filing : 10.08.1998

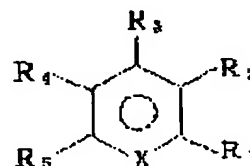
(72)Inventor : NOBUSHIMA HIROFUMI

(54) SEPARATION OF CARBOXYLIC ACID ISOMER MIXTURE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for isolating carboxylic acid components, respectively, constituting a carboxylic acid isomer mixture comprising a pyridine carboxylic acid isomer mixture or an aromatic carboxylic acid isomer mixture by a simple method without giving wastes.

SOLUTION: This method for separating a carboxylic acid isomer mixture comprises converting a known amount of a pyridine carboxylic acid isomer mixture or aromatic carboxylic acid mixture represented by general formula (1) (X is N or C-R₆; one of R₁-R₅ and R₆ is a carboxyl group, and the others are each independently hydrogen, a halogen, hydroxyl group, nitro group, amino group, carbamoyl group, cyano group, formyl group, an alkyl group, an alkoxy group, an alkylamino group, acetyl group, acetoxyl group, acetamino group, sulfamoyl group, sulfonyl group or phenyl group; the meanings of X and R₁-R₆ are different from each other) into the corresponding alkali metal salt mixture, mixing the alkali metal salt mixture with an acid in an amount necessary for neutralizing a carboxylate salt first reaching a neutralization final point among the carboxylate salts constituting the carboxylic acid alkali metal salt mixture, when neutralized with the acid, crystallizing, depositing and separating the neutralized carboxylate salt as the free carboxylic acid, and subsequently, if necessary, repeating the operation.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

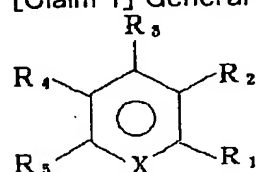
JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (1) which is a degree [Formula 1]



(1)

(X shows N or C-R6 among a formula, and one of R1-R5, and the R6 is a carboxyl group.) Others become independent, respectively. Hydrogen, a halogen, hydroxyl, a nitro group, The amino group, a carbamoyl group, a cyano group, a formyl group, an alkyl group, an alkoxy group, An alkylamino radical, an acetyl group, an acetoxyl radical, an acetamino radical, a sulfamoyl group, In separating the isomer of each carboxylic acid which constitutes this mixture from the carboxylic-acid isomer mixture beyond two sorts or it of the known amount which was shown and differed in X in this general formula, and the meaning of R1-R5 a sulfonyl group or a phenyl group — being shown — This carboxylic-acid isomer mixture is changed into corresponding carboxylic-acid alkali-metal salt mixture. The acid of a complement is added to neutralizing the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first when an acid neutralizes among the carboxylate which constitutes this carboxylic-acid alkali-metal salt mixture in the water solution of this carboxylic-acid alkali-metal salt mixture. Crystallize this as a carboxylic acid of isolation, carry out deposit separation, and when carboxylic-acid isomer mixture is three or more sorts of isomer mixture Add the acid of a complement to neutralizing the carboxylate which reaches a neutralization terminal point next when an acid neutralizes among the carboxylate constituted about the water solution of the remaining carboxylic-acid alkali-metal salt mixture, crystallize this as a carboxylic acid of isolation, and deposit separation is carried out. And the separation approach of the carboxylic-acid mixture which adds the acid of a complement to neutralizing this as occasion demands in the remaining carboxylic-acid metal salt water solutions obtained according to the above-mentioned solid liquid separation, and consists of making it crystallize as a carboxylic acid of isolation, and carrying out deposit separation of this.

[Claim 2] The alkali metal compound used for changing carboxylic-acid isomer mixture into carboxylic-acid alkali-metal salt mixture A sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a lithium hydroxide, a sodium carbonate, The acid which is the alkali-metal hydroxide chosen from potassium carbonate and a lithium carbonate, or an alkali-metal carbonate, and is used for neutralizing carboxylate The approach according to claim 1 of being a sulfuric acid, a hydrochloric acid, a nitric acid, a phosphoric acid, the inorganic acid chosen from boric acid or a formic acid, an acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, a citric acid, a malic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a fumaric acid, oxalic acid, a benzoic acid, methansulfonic acid, and the organic acid chosen from benzenesulfonic acid.

[Claim 3] The amount of an acid required to neutralize each of the carboxylic-acid alkali-metal salt which constitutes this carboxylic-acid alkali-metal salt mixture about what carboxylic-acid isomer mixture is the amount of known [carboxylic acid / of that constituent], and changed this

carboxylic-acid isomer mixture into carboxylic-acid alkali-metal salt mixture is an approach according to claim 1 calculated from the amount of this known carboxylic acid beforehand.

[Claim 4] The approach according to claim 1 to 3 of neutralizing carboxylic-acid alkali-metal salt mixture by the organic acid.

[Claim 5] The method according to claim 1 to 3 of neutralizing carboxylic-acid alkali-metal salt mixture by an inadequate quantity of the inorganic acid for neutralization first, and subsequently completing neutralization by the organic acid.

[Claim 6] The approach according to claim 1 to 5 carboxylic-acid isomer mixture is pyridinecarboxylic acid isomer mixture.

[Claim 7] The approach according to claim 1 to 5 carboxylic-acid isomer mixture is aromatic-carboxylic-acid isomer mixture.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the approach of dividing a pyridine or the isomer mixture of aromatic carboxylic acid into the carboxylic-acid simple substance which constitutes mixture.

[0002]

[Description of the Prior Art] Although pyridinecarboxylic acid and aromatic carboxylic acid introduce a substituent into the pyridine ring or the benzene ring of a pyridine, a pyridine derivative, benzene, or a benzene derivative and many are manufactured, it is required to carry out isolation purification of the pyridinecarboxylic acid or aromatic carboxylic acid in which the isomer other than the pyridinecarboxylic acid which is made into the purpose in many cases, or aromatic carboxylic acid carries out a byproduction and which it makes the purpose except for these in installation of the substituent to this pyridine ring or benzene ring. However, since [the] the physical or chemical description approximates extremely, the isolation purification is as difficult as the pyridinecarboxylic acid or aromatic carboxylic acid which makes these isomers the purpose in many cases in many cases.

[0003] And as it described above, as a Prior art which carries out isolation purification of the manufactured pyridinecarboxylic acid or aromatic-carboxylic-acid isomer mixture, the solvent recrystallization approach of the mixture itself and the approach of carrying out solid liquid separation using the solubility difference over the solvent of organic base mixture prepared beforehand are learned. However, by the solvent recrystallization approach, in spite of including a desired isomer in the mother liquor which carried out solid liquid separation in many cases with an unnecessary isomer in many cases, isolation of the isomer of the request from here will usually be difficult, and a mother liquor will be discarded. Therefore, the carboxylic acid in the mother liquor which was not able to be isolated is not used. Moreover, complicated actuation of the amine removal mixed in separation / isolation carboxylic acid of the organic base and the specified substance which used the isomer separation by organic salt generation for salt generation is needed.

[0004] Moreover, the isomer which carried out the byproduction also has plentifully that it is a useful compound, and development of the technique in which purification isolation of each isomer is carried out has just been going to be called for. for example, as an approach of compounding 2-Krol nicotinic acid which is one of the pyridinecarboxylic acid How to make a phosphorus pentachloride react to nicotinamide N-oxide under existence of phosphorus oxychloride, obtain a 2-Krol-3-cyano pyridine, and hydrolyze this (J.Org.Chem.Vol.19, pp.1633-1636, 1954), How to make 3-cyano pyridine N-oxide and phosphorus oxychloride react, obtain a 2-Krol-3-cyano pyridine, and hydrolyze this (JP,63-2262,B), Although the approach (East Germany patent No. 80209) of making nicotinic-acid N-oxide and phosphorus oxychloride react, obtaining 2-Krol-nicotinic-acid chloride, and hydrolyzing this etc. is learned, the byproduction of the 6-Krol nicotinic acid is carried out, and, as for each of these reactions, separation of an isomer is needed. On the other hand, 6-chloro nicotinic acid is also a compound useful as manufacture intermediate field of physic and agricultural chemicals, and to be isolated effectively is desired.

[0005]

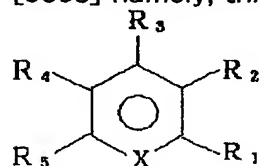
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Isolating efficiently the purpose compound generated by the reaction when pyridinecarboxylic acid or aromatic carboxylic acid was manufactured from the above-mentioned place, and also isolating effectively the compound which carried out the byproduction and making this available in addition to the purpose compound, are places desired also from a viewpoint of the environmental protection accompanying a deployment of a resource, and reduction of trash. Therefore, the elucidation of technical means which isolates each carboxylic-acid component which constitutes carboxylic-acid isomer mixture is called for, without moreover being accompanied by trash by the easy approach from this pyridinecarboxylic acid isomer mixture or aromatic-carboxylic-acid isomer mixture.

[0006]

[Means for Solving the Problem] The pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture which changes pyridinecarboxylic acid isomer mixture or aromatic-carboxylic-acid isomer mixture into the alkali-metal salt wholeheartedly as a result of research, and is obtained in order that this invention persons may solve the above-mentioned technical problem, Or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture If the acid of a complement is added to neutralizing the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first when an acid neutralizes among the carboxylate which constitutes such mixture when an acid neutralizes these in a water solution The carboxylic acid which whole-quantity neutralization only of this carboxylate was carried out alternatively, carried out the remaining carboxylate in this way with remaining with the condition of a salt without being neutralized, was neutralized, and was changed into the free acid Water solubility is lost, since deposit separation was carried out, this could be taken out very easily, it found out that the above-mentioned specific carboxylic acid could be classified from carboxylic-acid isomer mixture in this way, and this invention was completed.

[0007] And if this actuation and the same actuation are applied to the remaining mother liquors which classified the first carboxylic acid, the second carboxylic acid can be classified. And when the same actuation as the remaining mother liquors which classified this second carboxylic acid was applied, the third carboxylic acid can be classified and it also found out that it could apply gradually to classify two or more carboxylic-acid isomer mixture for this actuation as occasion demands.

[0008] namely, this invention — the following general formula (1) — [Formula 2]



(1)

(X shows N or C-R₆ among a formula, and one of R₁-R₅, and the R₆ is a carboxyl group.) Others become independent, respectively. Hydrogen, a halogen, hydroxyl, a nitro group, The amino group, a carbamoyl group, a cyano group, a formyl group, an alkyl group, an alkoxy group, An alkylamino radical, an acetyl group, an acetoxyl radical, an acetamino radical, a sulfamoyl group, a sulfonyl group or a phenyl group — being shown — two sorts or the pyridinecarboxylic acid isomer mixture beyond it of the known amount which was shown and differed in X in this general formula, and the meaning of R₁-R₅ — Or it hits separating the isomer of each pyridinecarboxylic acid which constitutes this mixture from aromatic-carboxylic-acid isomer mixture, or the isomer of aromatic carboxylic acid. This carboxylic-acid isomer mixture is changed into corresponding carboxylic-acid alkali-metal salt mixture. The acid of a complement is added to neutralizing the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first when an acid neutralizes among the carboxylate which constitutes this carboxylic-acid alkali-metal salt mixture in the water solution of this carboxylic-acid alkali-metal salt mixture. Crystallize this as a carboxylic acid of isolation, carry out deposit separation, and when carboxylic-acid isomer mixture is three or more sorts of mixture Add the acid of a complement to neutralizing the carboxylate which reaches a neutralization terminal point next when an acid neutralizes among the carboxylate constituted about the water solution of the remaining carboxylic-acid alkali-metal salt mixture, crystallize

this as a carboxylic acid of isolation, and deposit separation is carried out. And add the acid of a complement to neutralizing this as occasion demands in the remaining carboxylic-acid metal salt water solutions obtained according to the above-mentioned solid liquid separation, and consist of making it crystallize as a carboxylic acid of isolation, and carrying out deposit separation of this. It is related with the separation approach of pyridinecarboxylic acid isomer mixture or aromatic-carboxylic-acid isomer mixture.

[0009] In the approach of this invention, the alkali metal compound used for changing pyridinecarboxylic acid isomer mixture or aromatic-carboxylic-acid isomer mixture into pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture may be at least a kind of alkali-metal hydroxide or alkali-metal carbonate chosen from a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a lithium hydroxide, a sodium carbonate, potassium carbonate, and a lithium carbonate.

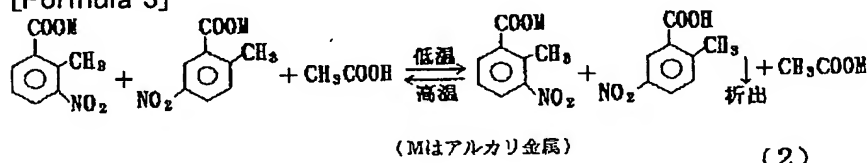
[0010] Conversion into this pyridinecarboxylic acid isomer mixture, the pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture of aromatic-carboxylic-acid isomer mixture, or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture is performed by making these carboxylic-acid isomer mixture and alkali metal compounds of the equivalent react, and a reaction can be performed in a non-solvent or a solvent. It is desirable to use water especially as a solvent.

[0011] In the approach of this invention, the acids used for neutralizing pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture may be a sulfuric acid, a hydrochloric acid, a nitric acid, a phosphoric acid, the inorganic acid chosen from boric acid or a formic acid, an acetic acid, a propionic acid, butanoic acid, a citric acid, a malic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a fumaric acid, oxalic acid, a benzoic acid, methansulfonic acid, and an organic acid chosen from benzenesulfonic acid.

[0012] In the process which neutralizes the pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture of this invention, or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture, although neutralizing using an organic acid is desirable, neutralizing by an inadequate quantity of the inorganic acid first, and completing neutralization by the organic acid subsequently or this reverse actuation can also be performed. When especially an organic acid is used, a buffer balance is realized with temperature, and as for the crystal of the pyridinecarboxylic acid which deposits previously, or aromatic carboxylic acid, a high grade crystal is easy to be obtained according to the recrystallization effectiveness.

[0013] For example, in the case of the mixture of a 3-nitro-2-methyl benzoic acid and a 5-nitro-2-methyl benzoic acid, if mixture is made into an alkali-metal salt and a 5-nitro-2-methyl benzoic acid and the acetic acid of the equivalent are added, the balanced formula (2) shown below will be realized.

[Formula 3]



[0014] When an acid neutralizes the most important point in the process which neutralizes this pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture among the carboxylate which constitutes this carboxylic-acid alkali-metal salt mixture in the water solution of pyridinecarboxylic acid alkali-metal salt mixture or aromatic-carboxylic-acid alkali-metal salt mixture, it is in adding the acid of a complement to neutralizing the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first. By doing in this way, when an acid neutralizes correctly, only the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first is neutralized, and other carboxylate remains in a mother liquor, without being neutralized.

[0015] Therefore, in this invention, when it neutralizes, it is required to grasp beforehand correctly the amount of the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first, for this reason the class and amount of a carboxylic acid must be specified in advance of processing according [carboxylic-acid isomer mixture] to the approach of this invention. And for the

specification of the class of this carboxylic acid, and an amount, means, such as the combination of an analysis means well-known about carboxylic-acid isomer mixture or an analysis means, for example, high performance chromatography, (HPLC), gas chromatography, and a neutralization titration, are used, and the amount of the acid added to carboxylate mixture by this for neutralization is determined. And by adding the acid of the amount determined by doing in this way to carboxylate mixture, by neutralization, only the carboxylate which reaches a neutralization terminal point first will be neutralized, it will become the carboxylic acid of isolation, and deposit separation will be carried out from the carboxylate water solution of a mother liquor.

[0016] The mixture of mixture [of a mixture / of what is position isomer mixture which has which / of picolinic acid, a nicotinic acid, and an isonicotinic acid / frame into pyridinecarboxylic acid isomer mixture disengageable by approach of this invention, and has one or more nuclear substitution radical, and does not have reactivity with water, for example, 2-Krol nicotinic acid, and 6-Krol nicotinic acid /, 2-hydroxy nicotinic-acid, and 6-hydroxy nicotinic acid], 3-hydroxy picolinic acid, and 6-hydroxy picolinic acid etc. is mentioned.

[0017] moreover, into disengageable aromatic-carboxylic-acid isomer mixture, by the approach of this invention What is the position isomer mixture which carries out owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the benzoic-acid frame, and has one or more nuclear substitution radicals, and does not have reactivity with water, For example, mixture of 2-methyl benzoic acid and 4-methyl benzoic acid, mixture of 2-aminobenzoic acid and 4-aminobenzoic acid, The mixture of 2-BUROMO benzoic acid and 4-BUROMO benzoic acid, the mixture of 2-chloro benzoic acid and 4-chloro benzoic acid, The mixture of 2-hydroxybenzoic acid, the mixture of 4-hydroxybenzoic acid and a 3-amino-2-methyl benzoic acid, and a 5-amino-2-methyl benzoic acid, The mixture of a 3-nitro-2-methyl benzoic acid, the mixture of a 5-nitro-2-methyl benzoic acid and a 3-hydroxy-2-methyl benzoic acid, and a 5-hydroxy-2-methyl benzoic acid etc. is mentioned.

[0018] By the approach of this invention, although there is especially no limit, since it is actuation in aqueous intermediation, the temperature of the upper range is chosen as the operating-temperature range from the boiling point of water from the freezing point in the bottom. [0019]

[Example] Next, although an example explains this invention to a detail further, don't understand these examples as the thing which is described in order to only explain this invention and by which this invention is limited to these.

[0020] Under churning, 20.5g of sodium hydroxides, 29.7g of 2-Krol nicotinic acids, and 51.0g of 6-Krol nicotinic acids were added to 220.0g of example 1 water, and it dissolved in it. The temperature up of this solution was carried out to 60 degrees C, the crystal which added 31.5g of hydrochloric acids 36%, and deposited was carried out the ** exception at 20 degrees C, 50ml of water washed, the obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 45.7g (recovery 89.6%) of 6-Krol nicotinic acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the obtained crystal, the purity of 6-Krol nicotinic acid was 99.6%.

[0021] The temperature up of the mother liquor of example 2 example 1 was carried out to 60 degrees C under churning, and 19.5g of hydrochloric acids was added 36%, it was referred to as pH2.0, the depositing crystal was carried out the ** exception at 10 degrees C, and 40ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 34.0g of rough crystals of 2-Krol nicotinic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed chromatographic analysis, they were 85.9% of 2-Krol nicotinic-acid contents, and 14.1% of 6-Krol nicotinic-acid contents. From the charge of an example 1, they were 98.3% of 2-Krol nicotinic-acid recovery, and 9.8% of 6-Krol nicotinic-acid recovery. In addition to the bottom of churning, the temperature up of the 30.8g of the rough crystals of 30.8g of water and 2-Krol nicotinic acid obtained in the top was carried out to isopropyl alcohol 134.0g to 65 degrees C, and the crystal was dissolved. Subsequently, the crystal which cooled and deposited to 5 degrees C was carried out the ** exception, and 20ml of isopropyl alcohol water washed 80% (w/w). The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 20.4g (recovery 77.1%) of 2-Krol nicotinic

acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that this 2-Krol nicotinic-acid purity is 99.7%.

[0022] Under churning, 9.0g of 3-nitro-2-methyl benzoic acids, 13.0g of 5-nitro-2-methyl benzoic acids, and 4.9g of sodium hydroxides were added, and the temperature up was carried out to 80 degrees C, and it dissolved in 148.6g of example 3 water. If 4.8g of acetic acids is added and it cools gradually at 80 degrees C, the crystal has deposited at 70 degrees C. The crystal which furthermore carried out cooling crystallization and deposited after 1-hour aging at 0 degree C was filtered, and 10ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 10.8g (recovery 83.1%) of crystals of a 5-nitro-2-methyl benzoic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that this 5-nitro-2-methyl benzoic acid is 99.7% of purity.

[0023] The temperature up of the mother liquor of example 4 example 3 was carried out to 60 degrees C under churning, 4.6g of hydrochloric acids was added 36%, it ****(ed), the crystal which cooled and deposited to 0 degree C was carried out the ** exception, and 10ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 11.1g of rough crystals of a 3-nitro-2-methyl benzoic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis, they were 81.1% of 3-nitro-2-methyl benzoic-acid contents, and 18.9% of 5-nitro-2-methyl benzoic-acid contents. From the charge of an example 3, they were 100% of 3-nitro-2-methyl benzoic-acid recovery, and 16.1% of 5-nitro-2-methyl benzoic-acid recovery. In addition to the bottom of churning, the temperature up of the 10.0g of the rough crystals of methyl alcohol 30.0g and the 3-nitro-2-methyl benzoic acid obtained in the top was carried out to 40.0g of water to 60 degrees C, and the crystal was dissolved in it. Subsequently, the crystal which cooled and deposited to 10 degrees C was carried out the ** exception, and 10ml of methyl alcohol water washed 40% (w/w). The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 6.8g (recovery 83.8%) of 3-nitro-2-methyl benzoic acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that the purity of this 3-nitro-2-methyl benzoic acid is 99.7%.

[0024] Under churning, 10.0g of 3-amino-2-methyl benzoic acids, 10.0g of 5-amino-2-methyl benzoic acids, and 5.3g of sodium hydroxides were added, and the temperature up was carried out to 80 degrees C, and it dissolved in 100.0g of example 5 water. 4.3g of acetic acids was added at 80 degrees C, the crystal which carried out cooling crystallization and deposited after 1-hour aging to 0 degree C was filtered, and 10ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 9.0g (recovery 90.0%) of crystals of a 5-amino-2-methyl benzoic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that this 5-amino-2-methyl benzoic acid is 99.7% of purity.

[0025] The temperature up of the mother liquor of example 6 example 5 was carried out to 60 degrees C under churning, 7.4g of hydrochloric acids was added 36%, it ****(ed), the crystal which cooled and deposited to 0 degree C was carried out the ** exception, and 20ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 9.6g of rough crystals of a 3-amino-2-methyl benzoic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis, they were 97.2% of 3-amino-2-methyl benzoic-acid contents, and 2.8% of 5-amino-2-methyl benzoic-acid contents. From the charge of an example 5, they were 93.3% of 3-amino-2-methyl benzoic-acid recovery, and 2.7% of 5-amino-2-methyl benzoic-acid recovery. In addition to the bottom of churning of 9.0g of rough crystals of the 3-amino-2-methyl benzoic acid obtained by 35.0g of water in the top, the hot water extract was carried out at 80 degrees C at 1:00, the crystal which subsequently cooled and deposited to 5 degrees C was carried out the ** exception, and 10ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 8.7g (recovery 99.5%) of 3-amino-2-methyl benzoic acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that the purity of this 3-amino-2-methyl benzoic acid is 99.6%.

[0026] Under churning, 28.8g of potassium hydroxides, 29.7g of 2-Krol nicotinic acids, and 51.0g of 6-Krol nicotinic acids were added to 220.0g of example 7 water, and it dissolved in it. The temperature up of this solution was carried out to 60 degrees C, the crystal which added 31.5g of hydrochloric acids 36%, and deposited was carried out the ** exception at 20 degrees C, 50ml

of water washed, the obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 45.7g (recovery 89.6%) of 6-Krol nicotinic acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the obtained crystal, the purity of 6-Krol nicotinic acid was 99.6%.

[0027] The temperature up of the mother liquor of example 8 example 7 was carried out to 60 degrees C under churning, and 19.5g of hydrochloric acids was added 36%, it was referred to as pH2.0, the depositing crystal was carried out the ** exception at 10 degrees C, and 40ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 34.0g of rough crystals of 2-Krol nicotinic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis, they were 85.9% of 2-Krol nicotinic-acid contents, and 14.1% of 6-Krol nicotinic-acid contents. From the charge of an example 7, they were 98.3% of 2-Krol nicotinic-acid recovery, and 9.4% of 6-Krol nicotinic-acid recovery. In addition to the bottom of churning, the temperature up of the 30.8g of the rough crystals of 30.8g of water and 2-Krol nicotinic acid obtained in the top was carried out to isopropyl alcohol 134.0g to 65 degrees C, and the crystal was dissolved. Subsequently, the crystal which cooled and deposited to 5 degrees C was carried out the ** exception, and 20ml of isopropyl alcohol water washed 80% (w/w). The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 20.4g (recovery 77.1%) of 2-Krol nicotinic acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that this 2-Krol nicotinic-acid purity is 99.7%.

[0028] Under churning, 9.0g of 3-nitro-2-methyl benzoic acids, 13.0g of 5-nitro-2-methyl benzoic acids, and 6.9g of potassium hydroxides were added, and the temperature up was carried out to 80 degrees C, and it dissolved in 148.6g of example 9 water. If 4.8g of acetic acids is added and it cools gradually at 80 degrees C, the crystal has deposited at 70 degrees C. The crystal which furthermore carried out cooling crystallization and deposited after 1-hour aging at 0 degree C was filtered, and 10ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 10.8g (recovery 83.1%) of crystals of a 5-nitro-2-methyl benzoic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that this 5-nitro-2-methyl benzoic acid is 99.0% of purity.

[0029] The temperature up of the mother liquor of example 10 example 9 was carried out to 60 degrees C under churning, 4.6g of hydrochloric acids was added 36%, it ****(ed), the crystal which cooled and deposited to 0 degree C was carried out the ** exception, and 10ml of water washed. The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 11.1g of rough crystals of a 3-nitro-2-methyl benzoic acid was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis, they were 81.1% of 3-nitro-2-methyl benzoic-acid contents, and 18.9% of 5-nitro-2-methyl benzoic-acid contents. From the charge of an example 3, they were 100% of 3-nitro-2-methyl benzoic-acid recovery, and 16.1% of 5-nitro-2-methyl benzoic-acid recovery. In addition to the bottom of churning, the temperature up of the 10.0g of the rough crystals of methyl alcohol 30.0g and the 3-nitro-2-methyl benzoic acid obtained in the top was carried out to 40.0g of water to 60 degrees C, and the crystal was dissolved in it. Subsequently, the crystal which cooled and deposited to 10 degrees C was carried out the ** exception, and 10ml of methyl alcohol water washed 40% (w/w). The obtained crystal was dried at 105 degrees C for 2 hours, and 6.8g (recovery 83.8%) of 3-nitro-2-methyl benzoic acids was obtained. As a result of carrying out high-speed liquid chromatographic analysis of the crystal, it turned out that the purity of this 3-nitro-2-methyl benzoic acid is 99.7%.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-53617

(P2000-53617A)

(43) 公開日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 C 205/57		C 0 7 C 205/57	4 C 0 5 5
C 0 7 B 63/02		C 0 7 B 63/02	C 4 H 0 0 6
C 0 7 C 201/16		C 0 7 C 201/16	
227/40		227/40	
227/42		227/42	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-225681	(71) 出願人	595137941 タマ化学工業株式会社 埼玉県八潮市新町29番地
(22) 出願日	平成10年8月10日 (1998.8.10)	(72) 発明者	延嶋 浩文 千葉県流山市富士見台2-5-4
		(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉 (外1名)
		Fターム (参考)	4C055 AA01 BA02 BA13 CA02 CA57 DA01 FA41 4H006 AA02 AD15 BA02 BA29 BA32 BB31 BC10 BC17 BE10 BE11 BE12 BE13 BS30 BS70

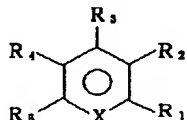
(54) 【発明の名称】 カルボン酸異性体混合物の分離方法

(57) 【要約】

【課題】 ビリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物の分離方法の提供。

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



(1)

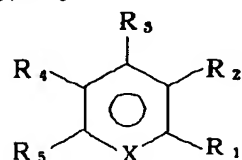
(式中、XはNまたはC-R₆を示し、R₁~R₅およびR₆の1つはカルボキシル基で、他はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ホルミル基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミノ基、スルファモイル基、スルホニル基またはフェニル基を示す)で示され、この一般式中のXおよびR₁~R₅の意義を異にする既知量のビリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物を対応するそのアルカリ金属塩混合物に変換し、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成する

カルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えて、これを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、必要によりこの操作を繰り返すカルボン酸異性体混合物の分離方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



(1)

(式中、XはNまたはC-R₆を示し、R₁～R₅およびR₆の1つはカルボキシ基で、他はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ホルミル基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミノ基、スルファモイル基、スルホニル基またはフェニル基を示す)で示され、そしてこの一般式中のXおよびR₁～R₅の意義を異にした既知量の2種またはそれ以上のカルボン酸異性体混合物からこの混合物を構成するそれぞれのカルボン酸の異性体を分離するに当たり、

このカルボン酸異性体混合物を対応するカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換し、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液中に、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えて、これを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、カルボン酸異性体混合物が3種以上の異性体混合物である場合には、残りのカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液について構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに次に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、そして必要によって上記固液分離によって得られた残りのカルボン酸金属塩水溶液にこれを中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離させることから成る、カルボン酸混合物の分離方法。

【請求項2】 カルボン酸異性体混合物をカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換するのに用いられるアルカリ金属化合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムから選ばれるアルカリ金属水酸化物またはアルカリ金属炭酸塩であり、カルボン酸塩を中和するのに用いられる酸は、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、硼酸から選ばれる無機酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸から選ばれる有機酸である請求項1記載の方法。

【請求項3】 カルボン酸異性体混合物はその構成成分のカルボン酸が既知の量であって、このカルボン酸異性

体混合物をカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換したもののについて、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸アルカリ金属塩のそれぞれを中和するのに必要な酸の量はこの予め既知のカルボン酸量から求められたものである請求項1記載の方法。

【請求項4】 カルボン酸アルカリ金属塩混合物の中和を有機酸で行う請求項1～3記載の方法。

【請求項5】 カルボン酸アルカリ金属塩混合物の中和をはじめに中和には不十分な量の無機酸で行い、有機酸で中和を完結させる請求項1～3記載の方法。

【請求項6】 カルボン酸異性体混合物が、ビリジンカルボン酸異性体混合物である請求項1～5記載の方法。

【請求項7】 カルボン酸異性体混合物が、芳香族カルボン酸異性体混合物である請求項1～5記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ビリジンまたは芳香族カルボン酸の異性体混合物を混合物を構成するカルボン酸単体に分離する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ビリジンカルボン酸類および芳香族カルボン酸類はビリジンもしくはビリジン誘導体またはベンゼンもしくはベンゼン誘導体のビリジン環またはベンゼン環に置換基を導入して多くは製造されるが、このビリジン環またはベンゼン環への置換基の導入に当たっては、多くの場合目的とするビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸の他に異性体が副生し、これらを除いて目的とするビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸を単離精製することが必要である。しかしながらこれらの異性体は多くの場合に目的とするビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸とはその物理的または化学的特徴が極めて近似しているためにその単離精製は困難な場合が多い。

【0003】そして上記したようにして製造されたビリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸異性体混合物を単離精製する従来の技術としては、混合物そのものの溶媒再結晶方法や、予め調製した有機塩基混合物の溶媒に対する溶解度差を利用して固液分離する方法が知られている。しかし、溶媒再結晶方法では多くの場合固液分離した母液には不要の異性体と共に所望の異性体を含む場合が多いにもかかわらず、ここからの所望の異性体の単離は通常困難であり母液は廃棄されることになる。したがって、単離できなかった母液中のカルボン酸は利用されることはない。また有機塩基生成による異性体分離は、塩生成に使用した有機塩基と目的物との分離・遊離カルボン酸に混入したアミン除去等の煩雑な操作が必要となる。

【0004】また副生した異性体も有用な化合物であることが多々あり、それぞれの異性体が精製単離される技術の開発が求められてきたところである。例えばビリジ

ンカルボン酸類の一つである2-クロロニコチン酸を合成する方法として、オキシ塩化リンの存在下でニコチン酸アミドN-オキシドに五塩化リンを反応させて2-クロル-3-シアノピリジンを得てこれを加水分解する方法(J. Org. Chem. Vol.19, pp.1633-1636, 1954)、3-シアノピリジンN-オキシドとオキシ塩化リンとを反応させて2-クロル-3-シアノピリジンを得てこれを加水分解する方法(特公昭63-2262号)、ニコチン酸N-オキシドとオキシ塩化リンとを反応させて2-クロル-ニコチン酸クロライドを得てこれを加水分解する方法(東ドイツ特許第80209号)等が知られているが、これらの反応はいずれも6-クロロニコチン酸を副生し異性体の分離が必要となる。一方、6-クロロニコチン酸も医薬、農薬の製造中間体として有用な化合物であり、有効に単離されることが望まれる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記した所から、ピリジンカルボン酸または芳香族カルボン酸を製造する場合に、反応によって生成した目的化合物を効率的に単離することと、目的化合物以外に副生した化合物をも有効に単離してこれを利用可能とすることは、資源の有効利用と廃棄物の減少に伴う環境保護の観点からも望まれる所である。したがって、かかるピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物から、簡単な方法でしかも廃棄物を伴うことなく、カルボン酸異性体混合物を構成するそれぞれのカルボン酸成分を単離する技術的手段の解明が求められている。

【0006】

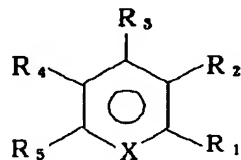
【課題を解決するための手段】本発明者らは上記した課題を解明するために鋭意研究の結果、ピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物をそのアルカリ金属塩に変換して得られるピリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物、または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物は、これらを水溶液中で酸で中和するときには、これらの混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えると、このカルボン酸塩のみが選択的に全量中和され、残りのカルボン酸塩は中和されないで塩の状態のまま残ることと、このようにして中和されて遊離酸に変換されたカルボン酸は、水溶性を失って析出分離することから、これをきわめて容易に取り出すことができ、かくしてカルボン酸異性体混合物から上記特定のカルボン酸を分別し得ることを見いだして本発明を完成させたのである。

【0007】そしてこの操作と同様の操作を第一のカルボン酸を分別した残りの母液に適用すると第二のカルボン酸を分別することが出来、そしてこの第二のカルボン酸を分別した残りの母液に同様の操作を適用すると第三のカルボン酸を分別することが出来、必要によりこの操作を複数のカルボン酸異性体混合物を分別したい場合に

段階的に適用可能であることをも見出したのである。

【0008】すなわち本発明は、次の一般式(1)

【化2】



(1)

(式中、XはNまたはC-R₆を示し、R₁~R₅およびR₆の1つはカルボキシル基で、他はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、ニトロ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ホルミル基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミノ基、スルファモイル基、スルホニル基またはフェニル基を示す)で示され、そしてこの一般式中のXおよびR₁~R₅の意義を異にした既知量の2種またはそれ以上のピリジンカルボン酸異性体混合物、または芳香族カルボン酸異性体混合物からこの混合物を構成するそれぞれのピリジンカルボン酸の異性体または芳香族カルボン酸の異性体を分離するに当たり、このカルボン酸異性体混合物を対応するカルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換し、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液中に、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えて、これを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、カルボン酸異性体混合物が3種以上の混合物である場合には、残りのカルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液について構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに次に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離し、そして必要によって上記固液分離によって得られた残りのカルボン酸金属塩水溶液にこれを中和するのに必要な量の酸を加えてこれを遊離のカルボン酸として結晶化させて析出分離させることから成る、ピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物の分離方法に関するものである。

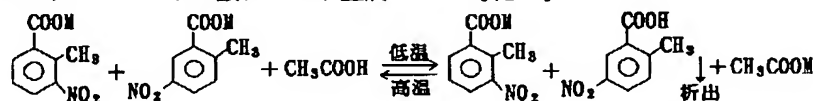
【0009】本発明の方法において、ピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物をピリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物、または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物に変換するのに用いられるアルカリ金属化合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムから選ばれる少なくとも一種のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ金属炭酸塩であり得る。

【0010】このピリジンカルボン酸異性体混合物または芳香族カルボン酸異性体混合物のピリジンカルボン酸

アルカリ金属塩混合物、または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物への変換は、これらのカルボン酸異性体混合物と当量のアルカリ金属化合物とを反応させることで行われ、反応は無溶媒または溶媒中で行い得る。特に溶媒として水を用いることが好ましい。

【0011】本発明の方法において、ビリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物を中和するのに用いられる酸は、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、硼酸から選ばれる無機酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸から選ばれる有機酸であり得る。

【0012】本発明のビリジンカルボン酸アルカリ金属*



(Mはアルカリ金属)

(2)

【0014】このビリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物を中和する工程において最も重要な点は、ビリジンカルボン酸アルカリ金属塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物の水溶液中に、このカルボン酸アルカリ金属塩混合物を構成するカルボン酸塩のうちで酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩を中和するのに必要な量の酸を加えることにある。このようにすることにより、正確に酸によって中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩のみが中和され、他のカルボン酸塩は中和されることなく母液中にとどまるのである。

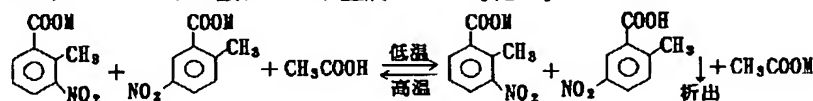
【0015】したがって本発明においては、中和したときに最初に中和終点に達するカルボン酸塩の量を予め正確に把握することが必要で、このためにカルボン酸異性体混合物は本発明の方法による処理に先立ってカルボン酸の種類と量とが特定されなければならない。そしてこのカルボン酸の種類と量の特定のためには、カルボン酸異性体混合物について公知の分析手段、または分析手段の組み合わせ、例えば、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー、中和滴定などの手段が用いられ、これによってカルボン酸塩混合物に中和のために加えられる酸の量が決定される。そしてこのようにして決定された量の酸をカルボン酸塩混合物に加えることによって中和によって最初に中和終点に達するカルボン酸塩のみが中和されて遊離のカルボン酸となり、母液のカルボン酸塩水溶液から析出分離することになる。

【0016】本発明の方法で分離可能なビリジンカルボン酸異性体混合物には、ピコリン酸、ニコチン酸、イソ

*塩混合物または芳香族カルボン酸アルカリ金属塩混合物を中和する工程においては、有機酸を用いて中和することが好ましいが、はじめに中和を不十分な量の無機酸で行いついで有機酸で中和を完結させること、またはこの逆の操作を行うことも出来る。特に有機酸を用いた場合は温度により緩衝平衡が成り立ち、先に析出するビリジンカルボン酸類または芳香族カルボン酸類の結晶は再結晶効果により高純度結晶が得られやすい。

【0013】例えば3-ニトロ-2-メチル安息香酸と5-ニトロ-2-メチル安息香酸の混合物の場合、混合物をアルカリ金属塩とし5-ニトロ-2-メチル安息香酸と当量の酢酸を加えると以下に示す平衡式(2)が成り立つ。

【化3】



(Mはアルカリ金属)

(2)

ニコチン酸の何れかの骨格を有し、そして一つ以上の核置換基を有する位置異性体混合物であって水とは反応性がないもの、例えば、2-クロルニコチン酸と6-クロルニコチン酸の混合物、2-ヒドロキシニコチン酸と6-ヒドロキシニコチン酸の混合物、3-ヒドロキシピコリン酸と6-ヒドロキシピコリン酸の混合物などが挙げられる。

【0017】また本発明の方法で分離可能な芳香族カルボン酸異性体混合物には、安息香酸骨格を有しそして一つ以上の核置換基を有する位置異性体混合物であって水とは反応性がないもの、例えば、2-メチル安息香酸と4-メチル安息香酸の混合物、2-アミノ安息香酸と4-アミノ安息香酸の混合物、2-ブロモ安息香酸と4-ブロモ安息香酸の混合物、2-クロロ安息香酸と4-クロロ安息香酸の混合物、2-ヒドロキシ安息香酸と4-ヒドロキシ安息香酸の混合物、3-アミノ-2-メチル安息香酸と5-アミノ-2-メチル安息香酸の混合物、3-ニトロ-2-メチル安息香酸と5-ニトロ-2-メチル安息香酸の混合物、3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸と5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸の混合物などが挙げられる。

【0018】本発明の方法では、操作温度範囲には特に制限はないけれども、水溶媒中での操作であることから、水の沸点点から下で氷点から上の範囲の温度が選ばれる。

【0019】

【実施例】次に本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、これらの実施例は本発明を単に説明するために述べるもので本発明がこれらに限定されるものと解してはならない。

【0020】実施例1

水220.0gに攪拌下、水酸化ナトリウム20.5g、2-クロルニコチン酸29.7g、6-クロルニコチン酸51.0gを加え溶解した。この溶液を60℃に昇温し、36%塩酸31.5gを加え析出した結晶を20℃で濾別し、水50mlで洗浄し、得られた結晶を105℃で2時間乾燥し6-クロルニコチン酸45.7g（回収率89.6%）を得た。得られた結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、6-クロルニコチン酸の純度は99.6%であった。

【0021】実施例2

実施例1の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸19.5gを加えpH2.0とし、析出した結晶を10℃で濾別し、水40mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、2-クロルニコチン酸の粗結晶34.0gを得た。高速クロマトグラフ分析した結果、2-クロルニコチン酸含量85.9%、6-クロルニコチン酸含量14.1%であった。実施例1の仕込み量より、2-クロルニコチン酸回収率98.3%、6-クロルニコチン酸回収率9.8%であった。イソプロピルアルコール134.0gに水30.8g、上で得られた2-クロルニコチン酸の粗結晶30.8gを攪拌下に加え、65℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで5℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、80%（w/w）イソプロピルアルコール水20mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し2-クロルニコチン酸20.4g（回収率77.1%）を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この2-クロルニコチン酸純度は99.7%であることが分かった。

【0022】実施例3

水148.6gに攪拌下、3-ニトロ-2-メチル安息香酸9.0g、5-ニトロ-2-メチル安息香酸13.0g、水酸化ナトリウム4.9gを加え80℃に昇温して溶解した。80℃で酢酸4.8gを加え、徐々に冷却すると70℃で結晶が析出してきた。さらに冷却晶析し0℃で1時間熟成後、析出した結晶を濾過し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、5-ニトロ-2-メチル安息香酸の結晶10.8g（回収率83.1%）を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この5-ニトロ-2-メチル安息香酸は純度99.7%であることが分かった。

【0023】実施例4

実施例3の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸4.6gを加えて酸析し0℃まで冷却して析出した結晶を濾別し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶11.1gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、3-ニトロ-2-メチル安息香酸含量81.1%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸含量18.9%であった。実施例3の仕込み量より、3-ニトロ-2-

メチル安息香酸回収率100%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸回収率16.1%であった。水40.0gにメチルアルコール30.0g、上で得られた3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶10.0gを攪拌下に加え、60℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで10℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、40%（w/w）メチルアルコール水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸6.8g（回収率83.8%）を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この3-ニトロ-2-メチル安息香酸の純度は99.7%であることが分かった。

【0024】実施例5

水100.0gに攪拌下、3-アミノ-2-メチル安息香酸10.0g、5-アミノ-2-メチル安息香酸10.0g、水酸化ナトリウム5.3gを加え80℃に昇温して溶解した。80℃で酢酸4.3gを加え、0℃まで冷却晶析し1時間熟成後、析出した結晶を濾過し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、5-アミノ-2-メチル安息香酸の結晶9.0g（回収率90.0%）を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この5-アミノ-2-メチル安息香酸は純度99.7%であることが分かった。

【0025】実施例6

実施例5の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸7.4gを加えて酸析し0℃まで冷却して析出した結晶を濾別し、水20mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-アミノ-2-メチル安息香酸の粗結晶9.6gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、3-アミノ-2-メチル安息香酸含量97.2%、5-アミノ-2-メチル安息香酸含量2.8%であった。実施例5の仕込み量より、3-アミノ-2-メチル安息香酸回収率93.3%、5-アミノ-2-メチル安息香酸回収率2.7%であった。水35.0gに上で得られた3-アミノ-2-メチル安息香酸の粗結晶9.0gを攪拌下に加え、80℃で1時熱水抽出し、ついで5℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-アミノ-2-メチル安息香酸8.7g（回収率99.5%）を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この3-アミノ-2-メチル安息香酸の純度は99.6%であることが分かった。

【0026】実施例7

水220.0gに攪拌下、水酸化カリウム28.8g、2-クロルニコチン酸29.7g、6-クロルニコチン酸51.0gを加え溶解した。この溶液を60℃に昇温し、36%塩酸31.5gを加え析出した結晶を20℃で濾別し、水50mlで洗浄し、得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、6-クロルニコチン酸45.7g（回収率89.6%）を得た。得られた結晶を高速液体クロマ

トグラフ分析した結果、6-クロルニコチン酸の純度は99.6%であった。

【0027】実施例8

実施例7の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸19.5gを加えpH2.0とし、析出した結晶を10℃で濾別し、水40mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、2-クロルニコチン酸の粗結晶34.0gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、2-クロルニコチン酸含量85.9%、6-クロルニコチン酸含量14.1%であった。実施例7の仕込み量より、2-クロルニコチン酸回収率98.3%、6-クロルニコチン酸回収率9.4%であった。イソプロピルアルコール134.0gに水30.8g、上で得られた2-クロルニコチン酸の粗結晶30.8gを攪拌下に加え、65℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで5℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、80% (w/w) イソプロピルアルコール水20mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、2-クロルニコチン酸20.4g (回収率 77.1%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この2-クロルニコチン酸純度は99.7%であることが分かった。

【0028】実施例9

水148.6gに攪拌下、3-ニトロ-2-メチル安息香酸9.0g、5-ニトロ-2-メチル安息香酸13.0g、水酸化カリウム6.9gを加え80℃に昇温して溶解した。80℃で酢酸4.8gを加え、徐々に冷却すると70℃で結晶が析出してきた。さらに冷却晶析し0℃*

*で1時間熟成後、析出した結晶を濾過し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、5-ニトロ-2-メチル安息香酸の結晶10.8g (回収率 83.1%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この5-ニトロ-2-メチル安息香酸は純度99.0%であることが分かった。

【0029】実施例10

実施例9の母液を攪拌下60℃に昇温し、36%塩酸4.6gを加えて酸析し0℃まで冷却して析出した結晶を濾別し、水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶11.1gを得た。高速液体クロマトグラフ分析した結果、3-ニトロ-2-メチル安息香酸含量81.1%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸含量18.9%であった。実施例3の仕込み量より、3-ニトロ-2-メチル安息香酸回収率100%、5-ニトロ-2-メチル安息香酸回収率16.1%であった。水40.0gにメチルアルコール30.0g、上で得られた3-ニトロ-2-メチル安息香酸の粗結晶10.0gを攪拌下に加え、60℃まで昇温させて結晶を溶解させた。ついで10℃まで冷却し析出した結晶を濾別し、40% (w/w) メチルアルコール水10mlで洗浄した。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、3-ニトロ-2-メチル安息香酸6.8g (回収率 83.8%)を得た。結晶を高速液体クロマトグラフ分析した結果、この3-ニトロ-2-メチル安息香酸の純度は99.7%であることが分かった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 229/54
229/56

C 0 7 C 229/54
229/56

C 0 7 D 213/80
213/803

C 0 7 D 213/80
213/803